

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cefuroxima Venus Pharma 750 mg pó para solução injetável ou perfusão
Cefuroxima Venus Pharma 1500 mg pó para solução injetável ou perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cefuroxima Venus Pharma 750 mg pó para solução injetável ou perfusão
Cada frasco contém cefuroxima sódica equivalente a 750mg de cefuroxima.
Cada frasco de cefuroxima sódica (desta dosagem) contém aproximadamente 39 mg de sódio.

Cefuroxima Venus Pharma 1500 mg pó para solução injetável ou perfusão
Cada frasco contém cefuroxima sódica equivalente a 1500mg de cefuroxima.
Cada frasco de cefuroxima sódica (desta dosagem) contém aproximadamente 78 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável ou perfusão.
Pó ligeiramente higroscópico, branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cefuroxima Venus Pharma é indicado no tratamento das infeções listadas abaixo em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos (desde o nascimento) (ver secções 4.4 e 5.1).

Pneumonia adquirida na comunidade.
Exacerbações agudas da bronquite crónica.
Infeções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite.
Infeções dos tecidos moles: celulite, erisipela e feridas infetadas.
Infeções intra-abdominais (ver secção 4.4).
Profilaxia de infeções em cirurgia gastrointestinal (incluindo esofágica), ortopédica, cardiovascular e ginecológica (incluindo cesarianas).

No tratamento e prevenção de infeções nas quais seja muito provável a presença de organismos anaeróbios, a cefuroxima deve ser administrada com agentes antibacterianos adicionais apropriados.

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tabela 1. Adultos e crianças ≥ 40 kg

Indicação	Dosagem
Pneumonia adquirida na comunidade e exacerbações agudas da bronquite crónica	750 mg de 8 em 8 horas (por via intravenosa ou intramuscular)
Infeções dos tecidos moles: celulite, erisipela e feridas infetadas	
Infeções intra-abdominais	
Infeções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite	1,5 g de 8 em 8 horas (por via intravenosa ou intramuscular)
Infeções graves	750 mg de 6 em 6 horas (por via intravenosa) 1500 mg de 8 em 8 horas (por via intravenosa)
Profilaxia cirúrgica em cirurgia gastrointestinal, ginecológica (incluindo cesarianas) e ortopédica	1500 mg com a indução da anestesia. Pode ser suplementada com duas doses de 750 mg (IM) após 8 horas e 16 horas
Profilaxia cirúrgica em cirurgia cardiovascular e esofágica	1500 mg com a indução da anestesia seguido de 750 mg (IM) cada 8 horas durante 24 horas

Tabela 2. Crianças < 40 kg

	Lactentes e crianças pequenas > 3 semanas e crianças < 40 kg	Lactentes (desde o nascimento até 3 semanas)
Pneumonia adquirida na comunidade	30 a 100 mg/kg/dia (por via intravenosa) administrados em 3 ou 4 doses divididas; uma dose de 60 mg/kg/dia é adequada para a maioria das infeções	30 a 100 mg/kg/dia (administrados por via intravenosa) em 2 ou 3 doses divididas (ver secção 5.2)
Infeções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite		
Infeções dos tecidos moles: celulite, erisipela e feridas infetadas		
Infeções intra-abdominais		

Compromisso renal

A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Assim, e tal como acontece com todos os outros antibióticos semelhantes, em doentes com a função renal marcadamente

comprometida recomenda-se uma redução da dosagem de Cefuroxima Venus Pharma para compensar a sua excreção mais lenta.

Tabela 3. Doses recomendadas de Cefuroxima Venus Pharma no compromisso renal

Depuração da creatinina	T1/2 (horas)	Dose (mg)
> 20 mL/min/1,73 m ²	1,7–2,6	Não é necessária redução da dose padrão (750 mg a 1,5 g três vezes por dia)
10-20 mL/min/1,73 m ²	4,3–6,5	750 mg duas vezes por dia
< 10 mL/min/1,73 m ²	14,8–22,3	750 mg uma vez por dia
Doentes em hemodálise	3,75	Deve ser administrada uma dose de 750 mg adicional por via intravenosa ou intramuscular no final de cada diálise; além da administração parentérica, a cefuroxima sódica pode ser incorporada no fluido de diálise peritoneal (geralmente 250 mg por cada 2 litros de fluido).
Doentes em insuficiência renal em hemodiálise arteriovenosa contínua (CAVH) ou hemofiltração de alto fluxo (HF) em unidades de cuidados intensivos	7,9–12,6 (CAVH) 1,6 (HF)	750 mg duas vezes por dia, em hemofiltração de baixo fluxo, deverá seguir-se a posologia recomendada para o compromisso renal.

Afeção hepática

A cefuroxima é eliminada principalmente pelo rim. Não é expectável que a presença de disfunção hepática tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Modo de administração

A cefuroxima deve ser administrada por injeção intravenosa ao longo de um período de 3 a 5 minutos diretamente numa veia ou através de cânula gota-a-gota ou por perfusão ao longo de 30 a 60 minutos, ou por injeção intramuscular profunda.

Injeções intramusculares devem ser administradas bem dentro da estrutura de um músculo relativamente grande e não mais que 750 mg devem ser administradas no mesmo local. Para doses superiores a 1500 mg, deve ser utilizada a administração intravenosa. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

750 mg, 1,5 g pó para solução para perfusão (apresentação de frasco para injetáveis unidose)

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à cefuroxima ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos cefalosporínicos.

Antecedentes de hipersensibilidade grave (por ex. reação anafilática) a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (penicilinas, monobactams e carbapenems).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Como com todos os agentes antibacterianos beta-lactâmicos, têm sido notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais. Têm existido notificações de reações de hipersensibilidade que progrediram para síndrome de Kounis (arteriospasma coronário agudo alérgico que pode resultar em enfarte do miocárdio, ver secção 4.8). No caso de reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com cefuroxima deve ser descontinuado imediatamente e devem ser iniciadas as medidas de emergência adequadas.

Reações adversas cutâneas graves (SCARS)

Têm sido notificadas reações adversas cutâneas graves incluindo: Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólise epidérmica tóxica (TEN) e reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, em associação ao tratamento com cefuroxima (ver secção 4.8).

Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a cefuroxima deve ser imediatamente retirada e deve ser considerado um tratamento alternativo. Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave, tal como SJS, NET ou DRESS devido à utilização de cefuroxima, o tratamento com cefuroxima não deve ser reiniciado neste doente em qualquer circunstância.

Antes de iniciar o tratamento, deve estabelecer-se se o doente tem antecedentes de reações de hipersensibilidade graves à cefuroxima, a outras cefalosporinas ou a qualquer outro tipo de agente beta-lactâmico. Deve ter-se precaução quando a cefuroxima é administrada a doentes com antecedentes de hipersensibilidade não grave a outros agentes beta-lactâmicos.

Tratamento concomitante com diuréticos potentes ou aminoglicosídeos

Os antibióticos cefalosporínicos numa dosagem elevada devem ser administrados com precaução em doentes a fazer terapêutica concomitante com diuréticos potentes como a furosemida ou aminoglicosídeos. Foi notificado compromisso renal durante a utilização destas associações. A função renal deve ser monitorizada na população idosa e em doentes com compromisso renal pré-existente (ver secção 4.2).

Crescimento excessivo de micro-organismos não sensíveis

O uso da cefuroxima pode resultar no crescimento excessivo de Candida. O uso prolongado pode também resultar num crescimento excessivo de outros micro-

organismos não sensíveis (por ex. enterococos e *Clostridioides difficile*), o que pode requerer a interrupção do tratamento (ver secção 4.8).

Tem sido notificada colite pseudomembranosa associada a agente antibacteriano com o uso de cefuroxima, podendo variar em termos de gravidade, desde ligeira até poder colocar a vida em risco. Este diagnóstico deve ser considerado em doentes com diarreia durante ou após a administração de cefuroxima (ver secção 4.8). Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com cefuroxima e a administração de tratamento específico para *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

Utilização intracameral e afeções oculares

Cefuroxima Venus Pharma não foi formulado para utilização intracameral. Foram notificados casos individuais ou um conjunto de reações adversas graves oculares após a utilização intracameral não aprovada de cefuroxima sódica preparada a partir de frascos para injetáveis aprovados para administração intravenosa/ intramuscular. Estas reações incluíram edema macular, edema da retina, descolamento da retina, toxicidade na retina, insuficiência visual, acuidade visual diminuída, visão turva, opacidade da córnea e edema da córnea.

Infeções intra-abdominais

Devido ao seu espectro de atividade, a cefuroxima não é apropriada para o tratamento de infeções causadas por bactérias Gram-negativas não-fermentadoras (ver secção 5.1).

Interferência com os testes de diagnóstico

O desenvolvimento de um teste de Coombs positivo em associação com o uso de cefuroxima pode interferir na comparação cruzada de sangue (ver secção 4.8).

Pode ser observada uma interferência ligeira com os métodos de redução de cobre (Benedict's, Fehling's, Clinitest). No entanto, não deve conduzir a resultados falso positivos, como acontece com outras cefalosporinas.

Como pode ocorrer um resultado falso negativo no teste do ferricianeto, recomenda-se que sejam usados tanto o método da glucose oxidase como o da hexoquinase na determinação dos níveis de glucose no sangue/plasma nos doentes a tomar cefuroxima sódica.

Informação importante acerca dos excipientes

Cefuroxima Venus Pharma 750 mg: este medicamento contém 39 mg de sódio por frasco, equivalente a 1,95% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g sódio para um adulto.

Cefuroxima Venus Pharma 1500 mg: este medicamento contém 78 mg de sódio por frasco, equivalente a 3,90% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A cefuroxima pode afetar a flora intestinal, levando a uma reabsorção estrogénica diminuída e eficácia reduzida de contraceptivos orais combinados.

A cefuroxima é excretada através de filtração glomerular e secreção tubular. A administração concomitante de probenecida não é recomendada. A administração concomitante de probenecida prolonga a excreção do antibiótico e produz um nível elevado de pico sérico.

Medicamentos potencialmente nefrotóxicos e diuréticos da ansa
Tratamentos com doses elevadas de cefalosporinas devem ser realizados com precaução em doentes que estejam a tomar diuréticos potentes (como a furosemida) ou preparações potencialmente nefrotóxicas (como os aminoglicosídeos), dado que não se pode excluir a ocorrência de compromisso renal com estas associações.

Outras interações

Determinação dos níveis de glucose no sangue/plasma: ver secção 4.4.

O uso concomitante com anticoagulantes orais pode provocar uma elevação do índice normalizado internacional (INR).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre o uso de cefuroxima em mulheres grávidas. Estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A cefuroxima apenas deve ser prescrita a mulheres grávidas se o benefício superar o risco.

A cefuroxima demonstrou atravessar a placenta e atingir níveis terapêuticos no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical após tratamento intramuscular ou intravenoso da mãe.

Amamentação

A cefuroxima é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não são esperados efeitos adversos nas doses terapêuticas, embora não se possa excluir o risco de diarreia e infeção fúngica das membranas mucosas. Deve decidir-se entre descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se da terapêutica com cefuroxima tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da cefuroxima sódica na fertilidade em humanos. Estudos reprodutivos em animais não demonstraram quaisquer efeitos na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, com base nas reações adversas conhecidas, é pouco provável que a cefuroxima tenha efeitos na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes são neutropenia, eosinofilia, aumentos transitórios das enzimas do fígado ou da bilirrubina, principalmente em doentes com doença hepática pré-existente, não havendo no entanto evidência de dano no fígado e de reações no local de injeção.

As categorias de frequência atribuídas às reações adversas descritas de seguida são estimadas, uma vez que não estão disponíveis dados adequados para o cálculo da incidência da maior parte das reações. Adicionalmente, a incidência das reações adversas associadas à cefuroxima sódica pode variar de acordo com a indicação terapêutica.

Foram utilizados dados de ensaios clínicos para determinar a frequência das reações adversas muito frequentes a raras. As frequências atribuídas a todas as outras reações adversas (isto é, aquelas que ocorrem a uma frequência $< 1/10.000$) foram determinadas principalmente através de dados de pós-comercialização e referem-se a uma taxa de notificação em vez de uma frequência real.

As reações adversas relacionadas com o tratamento, a todos os níveis, estão listadas de seguida através das classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA, frequência e nível de gravidade. A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação da frequência: muito frequentes $\geq 1/10$; frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muito raros $< 1/10.000$ e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações			crescimento excessivo de Candida, crescimento excessivo de Clostridioides difficile
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia, eosinofilia, redução da concentração de hemoglobina	leucopenia, teste de Coombs positivo	trombocitopenia, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário			febre medicamentosa, nefrite intersticial, anafilaxia, vasculite cutânea
Doenças gastrointestinais		distúrbios gastrointestinais	colite pseudomembranosa (ver secção 4.4)
Afeções hepatobiliares	aumentos transitórios das enzimas hepáticas	aumentos transitórios da bilirrubina	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupção cutânea, urticária e prurido	eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, edema angioneurótico, reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Doenças renais e urinárias			aumento da creatinina sérica, aumento da ureia diminuição da depuração da creatinina (ver secção 4.4)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	reações no local de injeção que podem incluir dor e tromboflebite		
Cardiopatias			Síndrome de Kounis
Descrição de reações adversas selecionadas As cefalosporinas, como classe, tendem a ser absorvidas para a superfície das membranas dos glóbulos vermelhos e reagem com os anticorpos contra o medicamento, produzindo um teste de Coombs positivo (o que pode interferir com a comparação cruzada com sangue) e muito raramente podem causar anemia hemolítica. Os aumentos transitórios das enzimas hepáticas séricas ou da bilirrubina observados são geralmente reversíveis. A dor no local de injeção intramuscular é mais provável com doses elevadas. No entanto não é provável que seja uma causa para a descontinuação do tratamento.			

População pediátrica

O perfil de segurança da cefuroxima sódica em crianças é consistente com o perfil em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode originar sequelas neurológicas incluindo encefalopatia, convulsões e coma. Podem ocorrer sintomas de sobredosagem se a dose não for reduzida adequadamente em doentes com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Os níveis séricos da cefuroxima podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.2.2 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Cefalosporinas. Cefalosporinas de 2ª geração, código ATC: J01DC02

Mecanismo de ação

A cefuroxima inibe a síntese da parede celular bacteriana, após fixação às proteínas de ligação à penicilina (PBPs). Isto resulta na interrupção da biossíntese da parede celular (peptidoglicano), o que leva à lise celular e morte bacteriana.

Mecanismo de resistência

A resistência bacteriana à cefuroxima pode ser devida a um ou mais dos seguintes mecanismos:

- hidrólise por beta-lactamases incluindo (mas não limitada a) pelas beta-lactamases de largo espectro (ESBLs), e enzimas AmpC que podem ser induzidas ou estavelmente não reprimidas em certas espécies bacterianas aeróbias Gram-negativas;
- afinidade reduzida das proteínas de ligação à penicilina para a cefuroxima;
- impermeabilidade da membrana exterior, o que restringe o acesso da cefuroxima às proteínas de ligação à penicilina em bactérias Gram-negativas;
- bombas de efluxo bacterianas.

É expectável que os organismos que adquiriram resistência a outras cefalosporinas injetáveis sejam resistentes à cefuroxima. Dependendo do mecanismo de resistência, os organismos com resistência adquirida às penicilinas podem demonstrar suscetibilidade reduzida ou resistência à cefuroxima.

Limites de suscetibilidade da cefuroxima sódica

Os limites de suscetibilidade da concentração mínima inibitória (CMI) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) são os seguintes:

Micro-organismo	Limites de suscetibilidade (mg/L)	
	Susceptível	Resistente
Enterobacterales 1	≤0,001 2	>8
Staphylococcus spp	Nota3	Nota3
Streptococcus A, B, C e G	Nota4	Nota4
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,5	>1
Streptococcus (outros)	≤ 0,5	>0,5

Haemophilus influenzae	≤ 1	>2
Moraxella catarrhalis	≤ 4	>8
Limites de suscetibilidade não relacionados com as espécies ¹	≤ 45	>85
1 Os limites de suscetibilidade da cefalosporina para Enterobacterales irão detetar todos os mecanismos de resistência clinicamente importantes (incluindo ESBL e AmpC mediada por plasmídeo). Algumas estirpes que produzem beta-lactamases são suscetíveis ou têm suscetibilidade intermédia às cefalosporinas de 3^a ou 4^a geração com estes limites de suscetibilidade e devem ser reportadas quando encontradas, uma vez que a presença ou ausência de um ESBL em si não influencia a categorização da suscetibilidade. Em muitas áreas, é recomendada ou obrigatória a deteção e a caracterização de ESBL para efeitos de controlo de infeção. 2 Um limite de suscetibilidade CMI de $S \leq 0,001 \text{ mg/mL}$ é um limite de suscetibilidade arbitrário, "off-scale" que categoriza organismos "wild-type" (organismos sem mecanismos de resistência ao agente detetáveis fenotipicamente) como "Suscetíveis, exposição aumentada" (I). Para cefuroxima IV, o limite de suscetibilidade refere-se à dosagem de 1500 g × 3 e a E. coli, Klebsiella spp (exceto K. aerogenes), Raoultella spp. e P. mirabilis. 3 A suscetibilidade dos estafilococos às cefalosporinas é inferida a partir da suscetibilidade à cefoxitina, exceto para cefixima, ceftazidima, ceftazidima-avibactam, ceftibuteno e ceftolozana-tazobactam, que não têm limites de suscetibilidade e que não devem ser usados para as infeções estafilocócicas. 4 A suscetibilidade dos estreptococos dos grupos A, B, C e G às cefalosporinas é inferida a partir da suscetibilidade à penicilina. 5 Os limites de suscetibilidade aplicam-se à dose intravenosa diária de 750 mg × 3 e a uma dose elevada de pelo menos 1500 mg × 3.		

Suscetibilidade microbiológica

A prevalência de resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies selecionadas, pelo que é desejável que exista informação local sobre esta resistência, especialmente no tratamento de infeções graves. Se necessário, deverá procurar-se aconselhamento junto de um perito quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infeções é questionável

A cefuroxima é geralmente ativa in vitro contra os seguintes micro-organismos.

Espécies habitualmente suscetíveis
Aeróbios Gram-positivos: Staphylococcus aureus (suscetíveis à metilina) \$ Streptococcus pyogenes Streptococcus agalactiae
Aeróbios Gram-negativos: Haemophilus parainfluenzae Moraxella catarrhalis
Micro-organismos para os quais a resistência adquirida pode constituir um problema
Aeróbios Gram-positivos: Streptococcus pneumoniae Streptococcus mitis (grupo viridans)
Aeróbios Gram-negativos: Citrobacter spp. não incluindo C. freundii Enterobacter spp. não incluindo E. aerogenes e E. cloacae Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Proteus spp. não incluindo P. penneri e P. vulgaris Providencia spp. Salmonella spp.
Anaeróbios Gram-positivos: Peptostreptococcus spp. Propionibacterium spp.
Anaeróbios Gram-negativos: Fusobacterium spp. Bacteroides spp.
Micro-organismos com resistência intrínseca
Aeróbios Gram-positivos: Enterococcus faecalis Enterococcus faecium
Aeróbios Gram-negativos: Acinetobacter spp. Burkholderia cepacia Campylobacter spp. Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Proteus penneri Proteus vulgaris Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens Stenotrophomonas maltophilia
Anaeróbios Gram-positivos: Clostridioides difficile
Anaeróbios Gram-negativos: Bacteroides fragilis
Outros: Chlamydia spp. Mycoplasma spp. Legionella spp.

\$ Todos os *S. aureus* resistentes à metilina são resistentes à cefuroxima.

In vitro a cefuroxima sódica tem mostrado atividade aditiva, e, ocasionalmente sinérgica, quando em associação com antibióticos aminoglicosídicos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após injeção intramuscular (IM) de cefuroxima a voluntários normais, a média dos níveis máximos de concentrações séricas variou de 27 a 35 µg/mL para uma dose de 750 mg e de 33 a 40 µg/mL para uma dose de 1000 mg, tendo sido obtidos 30 a 60 minutos após administração. Após doses intravenosas (IV) de 750 e 1500 mg, as concentrações séricas foram de aproximadamente 50 e 100 µg/mL, respetivamente, após 15 minutos.

Parece haver um aumento linear da AUC e da C_{max} com o aumento na dose para o intervalo de doses únicas entre 250 mg e 1000 mg, após administração IM e IV. Não foi observada evidência de acumulação de cefuroxima no plasma de voluntários normais após administração intravenosa repetida de doses de 1500 mg de 8 em 8 horas.

Distribuição

Tem sido relatada ligação às proteínas de 33 a 50%, dependendo da metodologia utilizada. O volume de distribuição médio varia de 9,3 a 15,8 L/1,73 m² após administração IM ou IV ao longo do intervalo de dosagem de 250 a 1000 mg.

Nas amígdalas, nos tecidos dos seios nasais, na mucosa brônquica, no osso, no fluido

pleural, no fluido articular, no fluido sinovial, no fluido intersticial, na bÍlis, na expetoração e no humor aquoso podem ser obtidas concentrações de cefuroxima

superiores às concentrações mínimas inibitórias para os patógenos comuns. A cefuroxima atravessa a barreira hematoencefálica quando as meninges estão inflamadas.

Biotransformação

A cefuroxima não é metabolizada.

Eliminação

A cefuroxima é excretada por filtração glomerular e por secreção tubular. O tempo de semivida sérica após injeção intramuscular ou intravenosa é de cerca de 70 minutos. Há recuperação quase completa (85-90%) da cefuroxima, na forma inalterada, na urina nas 24 h após a administração. A maior parte da cefuroxima é excretada nas primeiras 6 horas. A depuração renal média varia de 114 a 170 mL/min/1,73 m² após administração IM ou IV para o intervalo de dosagens entre 250 e 1000 mg.

Populações de doentes especiais

Género

Não foram observadas diferenças na farmacocinética da cefuroxima entre homens e mulheres após injeção única de bólus IV de 1000 mg de cefuroxima como sal sódico.

Idosos

Após administração IM ou IV, a absorção, a distribuição e a excreção da cefuroxima em doentes idosos é semelhante ao observado em doentes mais novos com função renal equivalente. Dado que é mais provável existir diminuição da função renal na população idosa, deve ter-se em atenção a seleção de dose de cefuroxima e pode ser vantajoso monitorizar a função renal (ver secção 4.2).

Pediatria

O tempo de semivida plasmática da cefuroxima tem demonstrado ser substancialmente prolongado em recém-nascidos, de acordo com a idade gestacional. No entanto, em lactentes mais crescidos (com idade >3 semanas) e em crianças, pode observar-se um tempo de semivida plasmática de 60 a 90 minutos, semelhante ao observado em adultos.

Compromisso renal

A cefuroxima é excretada principalmente pelos rins. Tal como acontece com todos os antibióticos semelhantes, em doentes com uma função renal marcadamente comprometida (isto é, C1cr <20 mL/minuto), recomenda-se que a dosagem de cefuroxima seja reduzida para compensar a sua excreção mais lenta (ver secção 4.2). A cefuroxima é removida eficazmente por hemodiálise e diálise peritoneal.

Afeção hepática

Uma vez que a cefuroxima é eliminada principalmente pelo rim, não é expectável que a disfunção hepática tenha efeito na farmacocinética da cefuroxima.

Relação PK/PD

Para as cefalosporinas, o índice farmacocinético-farmacodinâmico mais importante relacionado com a eficácia in vivo tem demonstrado ser a percentagem do intervalo de administração (%T) em que a concentração do fármaco não ligado permanece acima da concentração mínima inibitória (CMI) da cefuroxima para espécies alvo individuais (ou seja, %T>CMI).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade; no entanto, não existe evidência que sugira potencial carcinogénico.

A atividade da gama-glutamyl-transpeptidase na urina do rato é inibida por várias cefalosporinas, contudo o nível de inibição é menor com a cefuroxima. Isto pode ter significado na interferência nos testes laboratoriais clínicos em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não aplicável.

6.2 Incompatibilidades

A cefuroxima é compatível com os fluidos para perfusão e soluções eletrolíticas mais habitualmente utilizados

O pH do bicarbonato de sódio injetável a 2,74 % (m/v) afeta consideravelmente a cor da solução, não se recomendando esta solução para diluir Cefuroxima Venus Pharma. Caso seja necessário em doentes que recebam solução de bicarbonato de sódio por perfusão, Cefuroxima Venus Pharma pode ser introduzido no tubo do sistema de perfusão.

Este medicamento não deve ser misturado na mesma seringa com antibióticos aminoglicosídicos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Após reconstituição, a cefuroxima deve ser conservada à temperatura de 2° a 8° C durante um período não superior a 24 horas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cefuroxima Venus Pharma 750 mg pó para solução injetável ou perfusão

Frascos de 10 mL, de vidro tipo I, incolor, com rolha de borracha bromo-butílica 20 mm, selada através de cápsula de alumínio 20 mm com tampa de plástico colorida contendo cefuroxima sódica equivalente a 750mg de cefuroxima.

Cefuroxima Venus Pharma 1500 mg pó para solução injetável ou perfusão

Frascos de 20 mL, de vidro tipo I, incolor, com rolha de borracha bromo-butílica 20 mm, selada através de cápsula de alumínio 20 mm com tampa de plástico colorida, contendo cefuroxima sódica equivalente a 1500mg de cefuroxima.

Este medicamento é comercializado em embalagens de 1 frasco, 5 frascos e 10 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para reconstituição

Tabela 4. Volumes adicionados e concentrações, que podem ser úteis quando são necessárias doses fracionadas.

Volumes adicionados e concentrações, que podem ser úteis quando são necessárias doses fracionadas				
Tamanho do frasco	Via de administração	Estado físico	Quantidade de água a ser adicionada (mL)	Concentração aproximada de cefuroxima (mg/mL)**
750 mg pó para solução injetável ou perfusão				
750 mg	intramuscular	suspensão	3 mL	216
	bólus	solução	Pelo menos 6 mL	116
	intravenoso	solução	Pelo menos 6 mL	116
	perfusão intravenosa			
1500 mg pó para solução injetável ou perfusão				
1500 mg	intramuscular	suspensão	6 mL	216
	bólus	solução	Pelo menos 15 mL	94
	intravenoso	solução	15 mL*	94
	perfusão intravenosa			

* Solução reconstituída a ser adicionada a 50 ou 100 mL de fluido de perfusão compatível (ver abaixo informações sobre compatibilidade)

** O volume resultante de solução de cefuroxima no meio de reconstituição é aumentado devido ao fator de deslocação do fármaco, resultando nas concentrações listadas em mg/mL.

Compatibilidade

A cefuroxima sódica é compatível com os seguintes fluidos para perfusão. Mantém a potência até 24h à temperatura ambiente em:

Cloreto de sódio injetável a 0,9% m/v

Dextrose injetável a 5%

Cloreto de sódio a 0,18% m/v e Dextrose injetável a 4% Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,9%

Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,45% Dextrose a 5% e cloreto de sódio injetável a 0,225%

Dextrose Injetável a 10%

Açúcar invertido a 10% em água para injetáveis

Soluto de Ringer injetável

Soluto de lactato de Ringer injetável

Lactato de sódio injetável M/6

Lactato de sódio composto injetável (solução de Hartmann).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Venus Pharma GmbH
Am-Bahnhof 1-3,
59368, Werne
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira Autorização:

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO